

THESIS

MÜNICH

1966

TAGESRHYTHMUS DER CORTISOL- UND
CORTICOSTERONAUSSCHIEDUNG IM URIN
BEI NORMALGEWICHTIGEN UND
ADIPOESEN KINDERN

Hermann Lauter

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASEO DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. WISKOTT

TAGESRHYTHMUS DER CORTISOL- UND CORTICOSTERONAUSSCHEIDUNG
IM URIN BEI NORMALGEWICHTIGEN UND ADIPOESEN KINDERN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Hermann LAUTER
aus
Augsburg

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Wiskott

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1966

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSANGABE

	<u>Seite</u>
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK UND PATIENTENGUT	3
C. ERGEBNISSE	6
D. DISKUSSION	27
E. ZUSAMMENFASSUNG	36
F. LITERATURNACHWEIS	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Die Nebenniere zeigt beim Menschen einen physiologischen Funktionsrhythmus von 24-stündiger Dauer. Es handelt sich dabei, wie bei allen biologischen Rhythmen, um statistische Erscheinungen mit einer gewissen Variabilität. Die Rhythmik ist jedoch unverkennbar.

Der Funktionsrhythmus der Nebennierenrinde läßt sich in zirkadianen Schwankungen des Corticoidspiegels im Blut (9, 27, 52) und in zeitlich entsprechenden Schwankungen der Harnausscheidung von 17-Ketosteroiden, Corticosteroiden und von Aldosteron direkt biochemisch messen (27, 8).

Meine Aufgabe besteht darin, erstens die Aussagefähigkeit der Ausscheidung von freiem Cortisol und Corticosteron im Urin hinsichtlich eines Tagesrhythmus zu untersuchen, zweitens die Tagesrhythmik dieser Cortisol- und Corticosteronausscheidung im Urin bei normalgewichtigen Kindern mit der von adipösen Kindern zu vergleichen.

Das Vorkommen von freiem Cortisol im menschlichen Harn ist durch eine Reihe spezifischer Untersuchungen gesichert (8, 4, 5, 1, 50, 51, 2). HÜBNER und STAIB (17) unterscheiden vier Mechanismen zur Inaktivierung von Nebennierenrindenhormonen:

1. Die Reduktion der 4-en-3-on-Gruppe.
2. Der Abbau der Seitenkette durch Reduktion der 20-Ketogruppe.
3. Die Konjugation der im A-Ring reduzierten Hormone.

Diese drei Reaktionen sind praktisch irreversibel und führen im allgemeinen zur Inaktivierung der Hormone. Dies gilt nicht für

4. Die Oxydoreduktion der Sauerstofffunktion am C-Atom-11. Sie ist frei reversibel und führt wahrscheinlich deshalb nicht zur Inaktivierung.

Das Verhältnis der freien zu den konjugierten Corticosteroiden wird von vielen Autoren mit etwa 1:1 angegeben (17).

LAEHART schreibt in seinem Buch "Klinik der inneren Sekretion": Ein geringer Teil des Cortisols wird unverändert im Urin ausgeschieden (24).

In neuerer Zeit ist besonders auf die klinische Bedeutung der quantitativen Erfassung von unkonjugiertem Cortisol hingewiesen worden (6, 7, 10); denn die Messungen von unkonjugiertem Cortisol im Urin liefern eine zuverlässige Angabe des biologisch aktiven Teils des zirkulierenden Cortisols (38).

Nach ROSNER und SLAUNWHITE (39) liegt diese Bedeutung darin, daß die durch die Niere ausgeschiedenen unkonjugierten Harn-glucocorticoide als direktes Maß der nichteiweißgebundenen, biologisch aktiven Plasmagluccorticoide angesehen werden können (14). Bei normaler Nierenfunktion kann aus einer Harnbestimmung dann auf die Glucocorticoidaktivität während des Zeitraumes der Harnsammlung geschlossen werden.

Für die Bestimmung von freiem Harncortisol waren bisher jedoch entweder aufwendige und zeitraubende Aufarbeitungen notwendig oder es wurden Methoden verwandt, deren Spezifität nicht ausreichend gesichert war.

REICHSTEIN und SHOPPEE (36) beobachteten erstmalig bei Cortisol und Corticosteron eine deutliche Fluoreszenz in konzentrierter Schwefelsäure. Durch die günstige Weiterentwicklung der quantitativen Fluoreszenzmessungen mit Spektrophotometern stehen zur Zeit die fluorometrischen Methoden im Vordergrund der Diskussion (17). Diese Verfahren sind wesentlich empfindlicher als die bisher bekannten Farbreaktionen (11, 47).

SWEAT (48) und DE MOOR (30) entwickelten brauchbare Methoden zur Messung von Cortisol und Corticosteron. Es sei darauf hingewiesen, daß auch die fluorometrischen Messungen leicht durch Verunreinigung gestört werden können und

daß daher alle damit arbeitenden Verfahren einen hohen Reinigungsgrad haben müssen.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Methode von STAHL und DÖRNER verwendet (44, 45).

Auf Grund eigener Erfahrung mit dieser Methode nahm D. KNORR einige Veränderungen vor, die von mir berücksichtigt wurden.

B. METHODIK UND PATIENTENGUT

G. DÖRNER und F. STAHL (44, 45) veröffentlichten im Jahre 1964 eine einfache fluorometrische Methode zur Routinebestimmung von freiem Cortisol + Corticosteron im Harn. Im selben Jahr berichteten die gleichen Autoren über eine Spezifitätserhöhung einer einfachen fluorometrischen Bestimmungsmethode für freies Cortisol + Corticosteron. Ich gebe im folgenden Abschnitt die Methode wieder.

Reagenzien:

1. Methylenchlorid p.a. (Merck)
2. 0,1 n NaOH (Merck)
3. Äthanol p.a. Merck - Schwefelsäure p.a. Merck 3:7.
Diese Mischung wurde jedesmal frisch unter Kühlung
bereitet.
4. Hydrocortison-Standardlösung.

Arbeitsvorschrift:

5 ml Harn werden mit 5 ml Aqua destillata verdünnt und mit 15 ml Dichlormethan durch kräftiges Schütteln 3 Minuten lang extrahiert. Der sorgfältig abgetrennte Methylenchloridextrakt wird mit 1 ml 0,1 n NaOH 15 sec. lang gewaschen und die Natronlaugeschicht abgetrennt.

Zur fluorometrischen Bestimmung werden 10 ml des Methylenchloridextraktes mit 5 ml Alkoholschwefelsäuremischung 15 sec. lang kräftig geschüttelt. Die beiden Phasen wer-

den voneinander getrennt und das Alkohol-Schwefelsäuregemisch 15 Minuten lang in ein Wasserbad von 35° Celsius gestellt.

Die Fluoreszenzmessung erfolgt in einer 10 mm Küvette im Spektralphotometer PMQ II Zeiss mit Fluoreszenzzusatz ZMF 4 Zeiss. Aufstellung B; Spaltbreite 0,6 mm; Primärstrahlung 480 nm; Sperrfilter < 560 nm.

Von jeder Urinportion werden zwei Bestimmungen parallel durchgeführt. Außerdem werden zwei Leerproben mit 5 ml Aqu. dest. und zwei Standardproben mit 0,5 µg Hydrocortison in 0,5 ml Aqu. dest. verdünnt + 4,5 ml Aqu. dest. angestellt.

Die Berechnung erfolgt auf folgende Weise:

Vorweg sei erklärt, daß Cortisol + Corticosteron in Cortisol-Fluoreszenzaequivalenten angegeben wird.

Von dem Mittelwert der beiden Urinproben wird der Mittelwert der beiden Leerproben abgezogen. Ebenso wird von dem Mittelwert der beiden Standardproben der Mittelwert der Leerproben abgezogen. Dieser Wert entspricht 0,5 Mikrogramm Cortisol. Der Wert der einzelnen Urinproben wird nun mit dem Standardwert in Bezug gesetzt und daraus der Wert in Mikrogramm der einzelnen Urinprobe (5 ml) errechnet. Mittels dieses Wertes läßt sich der Gesamtwert des gesammelten Urins bestimmen. Letztlich kann man daraus die Menge in Cortisol-aequivalenten pro Stunde errechnen.

Die Überprüfung der Methode auf Genauigkeit erfolgte nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - x_2)^2}{n - 1}}$$

Ich teilte die Messergebnisse in drei Gruppen und erhielt als Standardabweichung für

Gruppe 1 (0 F.Ae. - 35 F.Ae.) $s = 1.74$ F.Ae.

Gruppe 2 (35 F.Ae. - 80 F.Ae.) $s = 3.73$ F.Ae.

Gruppe 3 (80 F.Ae. - 200 F.Ae.) $s = 10.34$ F.Ae.

(F.Ae. = Fluoreszenzaequivalente)

Diese Abweichungen sprechen für eine gute Genauigkeit der Methode.

Das Patientengut bestand aus 35 normalgewichtigen und 31 adipoesen Kindern. Die normalgewichtigen Kinder und der größere Teil der Adipoesen lag in der Hauner'schen Universitätskinderklinik. Ein Teil der Adipoesen lag auch in der pädiatrischen Universitäts-Poliklinik und in der Kinderklinik des Schwabinger Krankenhauses in München. Die normalgewichtigen Kinder waren klinisch gesund. Bei den fettsüchtigen Kindern war während der klinischen Untersuchung außer der Adipositas kein wesentlicher, von der Norm abweichender Befund nachweisbar. In ihrem Habitus kamen sie den Kindern mit Cushing-Syndrom nahe. Auch sie hatten meist ein volles Gesicht und zeigten eine Fettsucht, die vorwiegend auf den Rumpf beschränkt war.

Das Alter der Kinder lag zwischen 5 und 15 Jahren.

Das Durchschnittsalter der 25 normalgewichtigen Kinder beträgt 10,74 Jahre.

Das Durchschnittsalter der 25 adipoesen Kinder beträgt 11,25 Jahre.

Auf den Seiten 21 und 22 wurden die Körpergröße und das Körpergewicht der beiden Kindergruppen mit den Normalgrößen nach VOGT (23) verglichen und die jeweiligen Über- oder Untergrößen in Zentimeter bzw. Kilogramm und in Prozent errechnet.

Die Kinder sammelten einen 24-Stundenurin in 10 Einzelportionen und zwar von 6.00 Uhr bis 18.00 Uhr alle zwei Stunden und von 18.00 bis 6.00 Uhr alle drei Stunden. Der Urin wurde kühlgestellt und längstens am dritten Tag, nachdem er gesammelt worden war, aufgearbeitet. 6 adipöse Kinder und 10 normalgewichtige Kinder mußten wegen unzuverlässiger Sammelergebnisse eliminiert werden.

Bei 2 adipoesen (Sched. und The. H.) und 4 normalgewichtigen Kindern (Kim., Han., Alb., Pol.) lag offensichtlich eine unvollständige Blasenentleerung bei einzelnen Portio-

nen vor. Die zu großen Portionen wurden gleichmäßig auf vorhergehende zu kleine Portionen aufgeteilt und so die Meßwerte korrigiert.

C. ERGEBNISSE

Bevor ich zur Besprechung meiner Ergebnisse übergehe, möchte ich kurz den Inhalt der folgenden Seitenerklären. Auf den Seiten 8 - 15 finden sich die Auswertungen der Messungen in folgender Reihenfolge: Von Seite 8 bis Seite 11 sind die normalgewichtigen Kinder aufgeführt und von Seite 12 bis Seite 15 folgen die adipoesen Kinder. Geordnet nach Uhrzeit sind pro Proband in der ersten Zeile die korrigierten Meßwerte, das ist der Mittelwert der beiden Urinproben abzüglich des Mittelwertes der Leerproben, angeführt. In der zweiten Zeile stehen die errechneten Werte Mikrogramm Cortisol + Corticosteron pro Stunde an Cortisoläquivalenten. Die dritte Zeile enthält zuerst die Gesamttagesmenge Urin in ml, darauf den Äquivalenzwert in Mikrogramm des Cortisol + Corticosteron im 24-Stundenharn.

Die Blätter 16 und 17 zeigen die fünfundzwanzig Tageskurven der Normalgewichtigen und die fünfundzwanzig Kurven der Adipoesen.

Die Durchschnittskurven der Normalgewichtigen und der Adipoesen sind auf Seite 18 gegenübergestellt.

Die Endergebnisse sind auf Seite 19 zusammengestellt. Es sind die Durchschnittswerte der zehn Tagesportionen der beiden Gruppen aufgeführt, die Differenzen und die statistische Auswertung nach STUDENT.

Die Ausscheidung von Cortisol + Corticosteron in den Einzelportionen, angegeben in Prozent der Gesamtmenge, findet

sich auf Seite 20. Auch hier werden die beiden Probandengruppen miteinander verglichen.

In übersichtlicher Anordnung werden auf Seite 21 und 22 die dem jeweiligen Alter entsprechenden Sollzahlen in Körpergröße und Körpergewicht mit den tatsächlichen Meßwerten sowohl der normalgewichtigen als auch der adipoesen Kinder verglichen. Die Normalwerte nach VOGT stammen aus dem Lehrbuch der Kinderheilkunde von KELLER und WISKOTT (23). Aufgrund der dort angebotenen Tabellen wurde das Übergewicht in Kilogramm und in Prozent abgeleitet.

Normal Cortisolge Kette

Name	2	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
KCTIA	95.25	104.00	60.00	14.75	12.00	41.25	44.75	27.00	30.25	68.00	KORR, MESSW.
	40.67	12.05	14.83	5.97	5.39	8.54	3.35	3.84	4.06	11.21	$\mu\text{g/Stunde}$
	1170	ml/Tag Urin		244.0	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
SCHMI	27.50	31.75	29.75	26.75	16.50	16.25	17.50	12.00	21.25	25.75	KORR, MESSW.
	4.37	5.04	3.89	3.75	2.47	3.04	2.73	2.47	2.78	5.45	$\mu\text{g/Stunde}$
	1060	ml/Tag Urin		85.4	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
HOFME	15.25	30.25	10.25	23.50	44.25	51.75	63.25	37.75	13.00	20.00	KORR, MESSW.
	9.97	5.39	5.38	4.19	4.38	5.12	3.34	1.99	2.92	2.90	$\mu\text{g/Stunde}$
	1235	ml/Tag Urin		102.3	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
SCHNE	190.75	104.25	129.25	74.25	89.75	77.60	24.75	31.25	100.75	184.25	KORR. MESSW.
	4.81	3.50	4.34	3.74	4.53	1.96	2.91	1.40	2.26	3.10	$\mu\text{g/Stunde}$
	710	ml/Tag Urin		74.8	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
OPFERD	168.30	125.05	75.30	32.30	38.80	65.55	36.30	52.30	66.80	123.30	KORR. MESSW.
	17.51	9.02	6.82	14.36	5.86	4.84	4.91	2.93	2.91	4.83	$\mu\text{g/Stunde}$
	803	ml/Tag Urin		163.6	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
PFUE	106.90	88.65	104.60	66.15	95.25	49.60	30.95	41.25	84.50	145.50	KORR. MESSW.
	12.12	4.28	5.83	5.41	9.38	4.24	1.69	1.43	1.57	7.93	$\mu\text{g/Stunde}$
	391	ml/Tag Urin		120.4	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					

Name	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
WERDE	41.55	25.50	26.35	16.80	15.45	12.70	8.15	13.90	14.70	13.30	KORR.MESSW.
	4.80	3.20	3.56	1.90	3.61	2.37	1.29	1.87	2.24	2.16	$\mu\text{g/Stunde}$
	741 ml	/Tag Urin		61.5	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
KIMPF	63.50	88.20	90.20	23.65	88.10	68.00	8.95	28.05	50.30	50.30	KORR.MESSW.
	4.30	6.33	6.47	7.87	4.39	6.64	5.11	4.77	3.01	3.01	$\mu\text{g/Stunde}$
	995 ml	/Tag Urin		119.6	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
LESSM	77.90	73.30	88.10	59.70	39.60	43.55	33.60	14.35	13.50	43.90	KORR.MESSW.
	14.13	6.49	7.60	7.53	7.45	5.20	4.46	4.15	2.39	12.76	$\mu\text{g/Stunde}$
	960 ml	/Tag Urin		168.1	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
HANTK	119.60	37.50	37.50	71.90	65.10	57.55	41.85	28.30	42.85	63.10	KORR.MESSW.
	10.64	1.02	1.02	3.78	5.67	3.13	3.39	3.53	3.58	4.20	$\mu\text{g/Stunde}$
	480 ml	/Tag Urin		94.6	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
DANNE	95.00	63.80	33.05	17.65	26.40	12.40	31.80	46.80	44.45	88.85	KORR.MESSW.
	6.57	4.13	6.00	8.20	5.13	6.00	1.47	1.68	1.47	5.37	$\mu\text{g/Stunde}$
	797 ml	/Tag Urin		102.0	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
APPEL	41.10	49.25	28.85	14.10	11.75	16.20	11.30	26.00	26.45	64.45	KORR.MESSW.
	28.15	3.94	5.27	6.18	6.97	5.25	3.46	3.48	3.82	2.26	$\mu\text{g/Stunde}$
	1416 ml	/Tag Urin		150.6	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					

1

0

1

Name	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
MILL	40.65	25.15	40.10	21.35	21.00	10.65	24.80	15.40	54.05	53.35	KORR.MESSW.
	14.97	6.53	12.41	9.01	7.73	5.51	4.65	3.29	2.73	7.54	µg/Stunde
	1436	ml/Tag Urin		165.0	µg/Tag	Cortisol					
SCHE	30.40	95.75	55.40	20.20	35.70	71.70	34.35	38.40	104.20	104.30	KORR.MESSW.
	31.95	5.13	7.36	12.07	5.89	5.83	4.66	2.19	2.23	5.06	µg/Stunde
	650	ml/Tag Urin		178.7	µg/Tag	Cortisol					
ALME	104.00	96.50	68.50	52.45	70.25	51.50	40.30	31.60	31.60	81.50	KORR.MESSW.
	5.94	5.73	8.95	5.61	6.67	4.89	4.47	2.00	2.00	2.58	µg/Stunde
	400	ml/Tag Urin		108.7	µg/Tag	Cortisol					
KOPP	82.95	72.70	70.45	54.45	53.95	63.75	34.45	35.00	34.70	42.10	KORR.MESSW.
	7.39	8.21	7.06	6.67	7.21	7.10	2.30	3.12	2.58	2.19	µg/Stunde
	490	ml/Tag Urin		117.8	µg/Tag	Cortisol					
SCHN	60.75	55.75	25.00	29.25	14.50	35.50	24.25	13.10	7.00	46.25	KORR.MESSW.
	2.83	5.19	5.81	3.74	5.40	2.06	1.13	2.23	2.12	4.66	µg/Stunde
	800	ml/Tag Urin		80.5	µg/Tag	Cortisol					
POLLA	95.50	81.00	96.25	68.50	101.75	70.50	41.00	27.75	78.00	111.50	KORR.MESSW.
	5.55	5.65	3.36	3.19	5.92	5.74	7.63	5.16	2.42	7.78	µg/Stunde
	455	ml/Tag Urin		127.8	µg/Tag	Cortisol					

Name	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
STRAS	38.50 4.38 3.60	38.50 1.31 ml/Tag Urin	30.75 1.75	31.50 1.79 99.5	30.50 2.77 µg/Tag	30.50 3.81 Cortisol	21.50 1.95	125.00 2.84	165.00 8.75	150.00 9.09	KORR.MESSW. µg/Stunde
BERG	34.25 5.77 635	35.75 6.43 ml/Tag Urin	8.50 2.01	6.75 1.37 78.3	33.75 7.21 µg/Tag	28.75 2.26 Cortisol	30.00 1.80	41.75 1.88	41.75 2.81	4.60 2.91	KORR.MESSW. µg/Stunde
KARRE	112.50 22.22 816	135.50 11.04 ml/Tag Urin	107.50 7.96	29.25 16.39 240.2	60.00 8.44 µg/Tag	18.50 6.85 Cortisol	42.00 3.94	55.00 3.26	73.75 6.19	115.50 18.06	KORR.MESSW. µg/Stunde
MUELL	37.25 3.04 463	64.75 5.76 ml/Tag Urin	59.25 3.80	34.75 5.92 94.4	34.75 2.66 µg/Tag	28.00 3.18 Cortisol	29.00 1.86	32.25 2.92	56.50 4.37	45.50 6.07	KORR.MESSW. µg/Stunde
BAUER	38.50 13.96 666	30.00 2.63 ml/Tag Urin	23.50 4.41	31.50 6.69 119.8	41.75 4.91 µg/Tag	24.25 3.46 Cortisol	22.25 1.78	36.50 4.26	50.75 3.38	60.75 6.48	KORR.MESSW. µg/Stunde
THOMA	42.00 4.30 381	52.75 4.62 ml/Tag Urin	51.00 3.95	47.75 1.19 77.1	36.75 5.05 µg/Tag	35.50 3.28 Cortisol	38.00 1.58	28.75 1.77	30.00 3.25	55.50 4.16	KORR.MESSW. µg/Stunde
ZANOT	97.75 7.87 975	82.50 4.02 ml/Tag Urin	24.25 11.24	32.00 5.23 134.7	11.00 8.32 µg/Tag	52.00 2.28 Cortisol	42.75 3.48	21.00 6.49	49.25 4.16	65.50 4.79	KORR.MESSW. µg/Stunde

1 11 1

Adipose Kidney

Name	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
SCHMID	123.70	134.20	184.05	88.55	93.70	73.65	53.20	50.80	48.90	103.90	KORR.MESSW.
	16.04 429	15.41 ml/Tag Urin	5.11	5.74 148.3	6.07 µg/Tag	4.50 Cortisol	2.96	2.82	2.75	5.77 µg/Stunde	
HABER	101.25	87.35	84.45	66.95	76.95	130.55	86.95	89.15	103.75	175.50	KORR.MESSW.
	2.05 305	6.20 ml/Tag Urin	6.00	4.07 119.1	6.24 µg/Tag	3.97 Cortisol	4.12	6.63	2.81	7.12 µg/Stunde	
KLOTZ	264.90	169.65	174.40	54.65	105.65	76.65	38.90	40.40	55.25	195.00	KORR.MESSW.
	20.19 548	21.55 ml/Tag Urin	12.08	11.36 229.7	4.88 µg/Tag	7.08 Cortisol	8.98	3.73	3.40	9.01 µg/Stunde	
WITTM	101.80	59.50	22.70	19.50	36.05	33.80	23.50	42.05	73.15	46.05	KORR.MESSW.
	10.72 1115	9.39 ml/Tag Urin	9.08	7.80 176.0	6.45 µg/Tag	6.05 Cortisol	6.43	4.13	10.27	4.85 µg/Stunde	
REGER	214.75	139.75	187.25	52.75	59.75	75.75	43.75	50.00	68.00	94.75	KORR.MESSW.
	10.07 486	5.90 ml/Tag Urin	7.31	6.35 120.7	5.73 µg/Tag	3.31 Cortisol	4.92	3.13	3.19	4.54 µg/Stunde	
LIEBH	86.25	68.25	71.00	18.75	41.45	48.45	54.50	36.00	50.00	119.25	KORR.MESSW.
	9.38 450	4.45 ml/Tag Urin	9.26	2.04 105.5	5.41 µg/Tag	3.69 Cortisol	1.58	4.43	2.90	3.46 µg/Stunde	

1

12

1

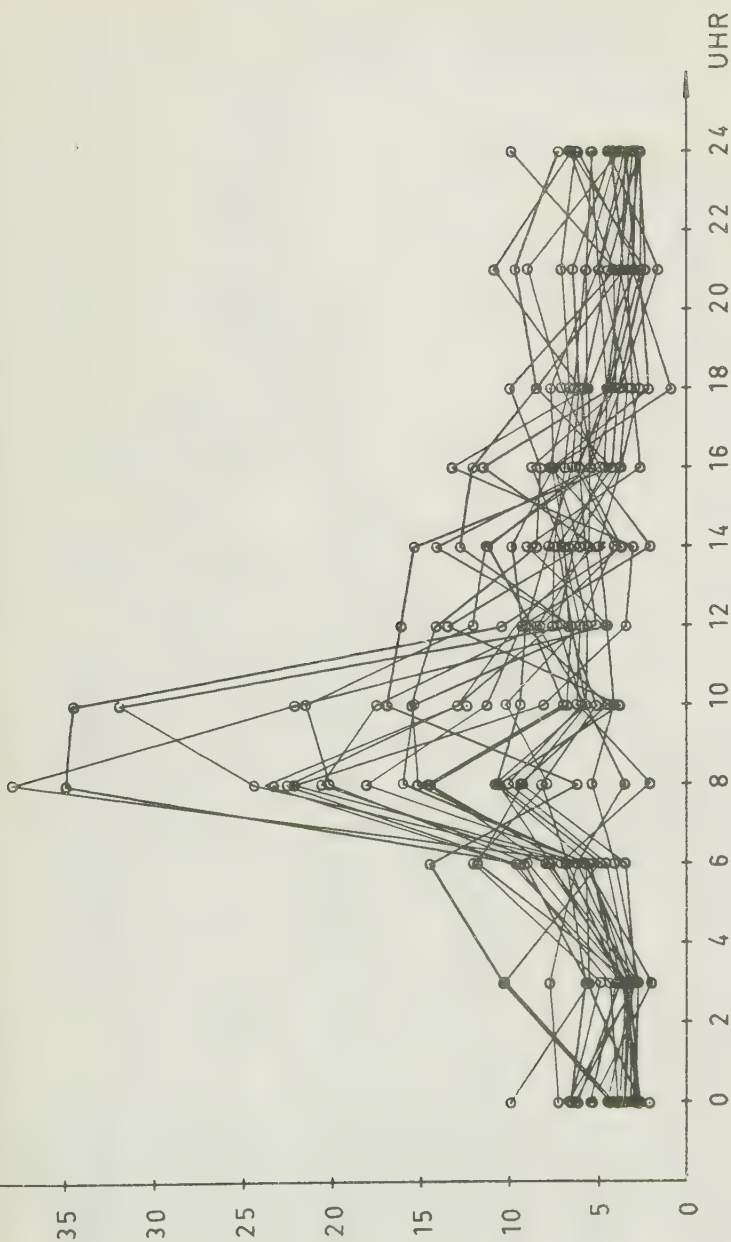
Name	8	10	12	14	16.	18	21	24	3	6	Uhr
SCHER	86.75	37.50	66.50	11.75	19.75	37.00	22.25	33.00	91.50	83.75	KORR.MESSW.
	7.89	10.23	6.05	7.08	8.75	3.78	2.36	6.50	4.85	12.05	µg/Stunde
	1035	ml/Tag Urin		164.8	µg/Tag	Cortisol					
SPORN	137.50	127.50	26.50	18.50	56.25	66.25	38.75	26.75	31.75	85.25	KORR.MESSW.
	20.63	17.53	8.28	3.70	7.73	6.63	7.10	6.24	2.91	7.81	µg/Stunde
	775	ml/Tag Urin		201.2	µg/Tag	Cortisol					
JOST	90.85	69.50	57.50	36.10	62.25	67.00	47.75	50.60	82.50	103.50	KORR.MESSW.
	5.34	4.09	4.51	4.95	3.66	2.63	3.75	2.98	2.70	4.06	µg/Stunde
	380	ml/Tag Urin		90.8	µg/Tag	Cortisol					
SCHWA	82.25	100.75	82.70	33.00	45.50	36.00	30.25	35.25	52.50	87.50	KORR.MESSW.
	9.24	5.66	5.58	6.67	4.60	4.45	3.63	3.43	3.15	11.80	µg/Stunde
	570	ml/Tag Urin		138.4	µg/Tag	Cortisol					
HOLZN	101.80	51.55	17.80	66.60	76.30	54.40	55.20	57.30	69.30	121.30	KORR.MESSW.
	38.00	22.16	4.43	9.04	2.59	3.08	3.33	2.59	3.66	5.49	µg/Stunde
	700	ml/Tag Urin		203.8	µg/Tag	Cortisol					
THEIM	66.65	73.65	71.70	43.30	53.55	48.75	43.85	51.10	53.30	79.30	KORR.MESSW.
	3.46	5.74	6.52	7.31	4.17	3.80	2.28	2.65	3.23	6.18	µg/Stunde
	350	ml/Tag Urin		105.0	µg/Tag	Cortisol					

Name	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
THE H	105.35	120.40	84.35	28.60	67.10	59.60	47.10	24.85	39.10	86.10	KORR.MESS
	14.63	6.97	8.79	11.25	5.44	5.52	2.91	3.45	3.32	7.97	$\mu\text{g/Stunde}$
	620	ml/Tag Urin		158.1	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
BUCHN	69.75	101.75	74.75	65.75	97.25	61.75	106.75	50.00	51.50	76.25	KORR.MESS
	22.19	8.09	3.40	2.99	13.26	5.61	5.66	5.50	1.95	5.78	$\mu\text{g/Stunde}$
	495	ml/Tag Urin		167.2	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
LUGIN	90.65	95.40	100.80	76.65	75.90	75.40	62.40	62.65	68.40	86.40	KORR.MESS
	10.84	5.71	8.44	5.50	5.45	4.51	4.98	3.50	3.27	5.51	$\mu\text{g/Stunde}$
	350	ml/Tag Urin		132.7	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
GEIGE	83.00	97.75	80.75	51.50	97.75	85.75	53.00	48.75	57.75	90.75	KORR.MESS
	18.09	11.28	9.32	9.90	7.52	7.70	4.98	5.42	3.95	5.43	$\mu\text{g/Stunde}$
	510	ml/Tag Urin		186.9	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
DORN	115.00	160.00	87.25	102.50	107.50	85.00	68.50	54.25	58.00	61.50	KORR.MESS
	24.44	32.00	6.54	12.81	12.09	8.50	9.70	7.23	7.73	6.15	$\mu\text{g/Stunde}$
	635	ml/Tag Urin		285.2	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					
KRATZ	215.20	147.70	125.20	59.70	73.95	45.45	30.70	34.60	72.20	126.70	KORR.MESS
	6.17	16.93	16.14	15.40	4.24	8.46	3.52	4.30	10.34	14.52	$\mu\text{g/Stunde}$
	530	ml/Tag Urin		272.7	$\mu\text{g/Tag}$	Cortisol					

Name	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
KASTN	81.70	59.45	65.20	34.30	52.50	39.70	15.45	6.45	27.95	47.45	KORR.MESSW
	22.56	12.96	7.58	7.48	6.87	6.35	5.69	3.88	4.33	9.66	µg/Stunde
	1070	ml/Tag	Urin	198.3	µg/Tag	Cortisol					
LEHMA	75.50	38.25	64.00	61.00	48.50	37.50	19.00	12.25	47.00	82.00	KORR.MESSW
	10.63	3.77	13.52	6.01	7.51	0.85	3.03	2.76	3.53	7.70	µg/Stunde
	553	ml/Tag	Urin	135.7	µg/Tag	Cortisol					
STADL	104.00	66.75	128.00	101.75	106.00	119.00	129.00	59.50	67.50	89.75	KORR.MESSW
	14.48	6.76	6.48	14.17	5.37	6.03	10.89	6.53	5.70	6.82	µg/Stunde
	420	ml/Tag	Urin	196.3	µg/Tag	Cortisol					
MAILE	32.00	62.25	94.50	84.75	94.25	89.00	68.75	91.50	109.75	122.25	KORR.MESSW
	15.20	15.56	14.17	8.48	8.25	10.01	4.01	9.91	5.49	5.71	µg/Stunde
	628	ml/Tag	Urin	218.7	µg/Tag	Cortisol					
FUCHS	49.55	40.75	78.25	53.00	54.00	15.25	21.50	17.25	48.50	72.75	KORR.MESSW
	8.19	5.11	6.68	6.93	7.63	2.11	2.68	6.13	3.71	6.73	µg/Stunde
	660	ml/Tag	Urin	131.0	µg/Tag	Cortisol					
SPIES	81.25	83.50	67.25	69.50	77.50	67.50	56.75	48.00	65.50	95.25	KORR.MESSW
	34.98	34.56	10.46	3.67	6.03	5.81	4.41	2.67	5.58	9.17	µg/Stunde
	608	ml/Tag	Urin	256.5	µg/Tag	Cortisol					
WALTE	115.00	81.25	142.50	88.00	90.00	83.75	92.50	85.50	99.25	155.00	KORR.MESSW
	23.32	12.41	9.10	4.64	11.00	3.72	2.06	2.06	3.12	9.47	µg/Stunde
	305	ml/Tag	Urin	178.5	µg/Tag	Cortisol					

ADIPOSE KINDE

MIKROGRAMM/STUNDE





Durchschnittswerte der Cortisolproduktion in Mikrogramm/Stunde

	8	10	12	14	16	18	21	24	3	6	Uhr
Adipoes	15.15	12.02	8.19	7.41	6.60	5.12	4.64	4.50	4.31	7.31	
Normalgew.	11.48	5.50	6.04	6.07	5.74	4.50	3.17	3.00	3.20	5.86	
Differenz	3.67	6.52	2.15	1.34	0.86	0.62	1.46	1.50	1.11	1.45	

Sicherung der einzelnen Stundenwerte durch t-Test nach STUDENT:

Standardabw.	S:	2.67	1.76	0.91	1.03	0.63	0.56	0.57	0.45	0.53	0.92
T-Wert	T:	1.37	3.70	2.36	1.30	1.35	1.09	2.55	3.27	2.07	1.57
P-Wert	P:	0.20	0.001	0.025	0.20	0.20	0.28	0.02	0.004	0.05	0.15

Sicherung der Gesamttageswerte durch t-Test nach STUDENT:

Standardabweichung der Differenzen	S =	1.778
Streuung des Mittelwerts	D =	0.562
T-Wert nach Student	T =	3.678
Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Eintreffens der Resultate	P =	0.005

Adipöse Kinder

Einzelmenigen Cortisol + Corticosteron in Prozent der Gesamttagessmenge

Ausscheidung zwischen	0 und	3 Uhr	5.73 %	aufaddiert	5.73 % der Tagesmenge
" "	3 "	6 "	9.71 %	" "	15.44 %
" "	6 "	8 "	20.13 %	" "	35.58 %
" "	8 "	10 "	15.97 %	" "	51.55 %
" "	10 "	12 "	10.89 %	" "	62.44 %
" "	12 "	14 "	9.85 %	" "	72.29 %
" "	14 "	16 "	8.77 %	" "	81.06 %
" "	16 "	18 "	6.80 %	" "	87.86 %
" "	18 "	21 "	6.16 %	" "	94.02 %
" "	21 "	0 "	5.98 %	" "	100.00 %

Normalgewichtige Kinder

Ausscheidung zwischen	0 und	3 Uhr	5.87 %	aufaddiert	5.87 % der Tagesmenge
" "	3 "	6 "	10.74 %	" "	16.61 %
" "	6 "	8 "	21.04 %	" "	37.65 %
" "	8 "	10 "	10.07 %	" "	47.73 %
" "	10 "	12 "	11.07 %	" "	58.80 %
" "	12 "	14 "	11.12 %	" "	69.92 %
" "	14 "	16 "	10.51 %	" "	80.44 %
" "	16 "	18 "	8.25 %	" "	88.69 %
" "	18 "	21 "	5.82 %	" "	94.51 %
" "	21 "	0 "	5.49 %	" "	100.00 %

Nr.	Name	Alter in Jhr.	Normal- Gr. in cm	Tats. Gr. in cm	Unter- gr. in cm	Normal- Gew. in kg	Tats. Gew. in kg	Über- gew. in kg	Über- gew. in %
1	Rot	12.83	148.1	166.0	-17.9	37.49	63.00	25.51	68.1
2	Sch	12.15	144.6	150.0	-5.4	35.42	36.60	1.18	3.3
3	Hoe	7.72	124.6	126.0	-1.4	24.28	20.50	3.78	-15.6
4	Sch	7.45	123.3	136.0	-12.7	23.60	27.40	3.80	16.1
5	Obe	14.45	157.0	168.2	-11.2	44.44	46.00	1.56	3.5
6	Pfl	13.02	149.1	129.0	20.1	38.07	33.60	-4.47	-11.7
7	Wer	9.94	135.7	126.0	9.7	29.64	23.30	-6.34	-21.4
8	Kim	13.84	153.2	151.0	2.2	41.35	31.00	-10.35	-25.0
9	Ies	12.28	145.1	152.0	-6.9	35.79	36.00	0.21	0.6
10	Han	10.99	140.0	153.5	-13.5	32.18	36.70	4.52	14.0
11	Dan	9.23	132.1	140.0	-7.9	27.87	37.00	9.13	32.8
12	App	12.43	146.1	143.0	3.1	36.28	31.30	-4.98	-13.7
13	Mül	11.65	142.6	142.5	0.1	34.00	33.70	-0.30	-0.9
14	Sch	13.90	153.5	162.0	-8.5	41.60	37.50	-4.10	-9.9
15	Alb	11.38	141.5	149.5	-8.0	33.21	37.90	4.69	14.1
16	Kop	14.46	157.1	156.5	0.6	44.47	50.50	6.03	13.6
17	Sch	9.75	134.8	140.0	-5.2	29.19	31.10	1.91	6.6
18	Pol	10.37	137.5	139.5	-2.0	30.78	35.40	4.62	15.0
19	Str	8.44	128.2	119.0	9.2	25.89	24.50	-1.39	-13.1
20	Ber	9.13	131.6	126.0	5.6	27.62	24.50	-3.12	-11.3
21	Kar	4.60	107.6	120.0	-12.4	17.68	26.50	8.82	48.8
22	Mül	7.20	122.0	124.5	-2.5	23.11	28.30	5.19	22.5
23	Bau	10.56	138.3	139.0	-0.7	31.24	29.10	-2.14	-6.8
24	Tho	10.71	138.9	133.5	5.4	31.57	21.40	-10.17	-32.2
25	Zan	13.14	149.7	155.0	-5.3	38.43	49.50	11.07	28.8

Afrikaner Kinder

Nr.	Name	Alter in Jhr.	Normal- Gr. in cm	Tats. Gr. in cm	Unter- Gr. in cm	Normal- Gew. in kg	Tats. Gew. in kg	Über- Gew. in kg	Über- Gew. in %
1	Sch	9.40	133.0	133.0	0.0	28.31	40.50	12.19	43.1
2	Hab	10.08	136.4	144.0	- 7.6	30.24	55.30	25.06	82.9
3	Kis	11.60	142.4	145.0	- 2.6	33.85	49.00	15.15	57.7
4	Wit	10.52	138.1	143.0	- 4.9	31.14	49.10	17.96	100.3
5	Reg	12.81	148.1	156.5	- 8.4	37.54	75.00	37.56	84.0
6	Lie	10.84	139.4	147.0	- 7.6	31.85	56.60	26.75	80.3
7	Sch	10.50	138.5	145.0	- 6.5	31.50	56.80	25.30	79.5
8	Spo	11.56	142.3	154.0	-11.7	33.77	60.60	26.83	62.1
9	Jos	11.50	142.0	141.5	0.5	33.50	54.30	20.80	43.2
10	Sch	12.07	144.3	145.0	- 0.7	35.20	50.40	15.20	53.2
11	Hol	10.46	137.9	137.5	0.4	31.01	47.50	16.49	94.3
12	The	8.82	130.1	131.0	- 0.9	26.86	52.20	25.34	31.4
13	Buc	10.18	136.9	138.0	- 1.1	30.44	40.00	9.56	23.41
14	The	14.99	160.9	149.0	11.9	47.89	71.30	23.41	48.9
15	Lug	8.52	128.6	130.0	- 1.4	26.05	38.00	11.95	45.9
16	Gei	11.00	140.0	146.0	- 6.0	32.31	57.40	25.09	77.7
17	Dor	12.11	144.4	157.5	-13.1	35.31	124.50	89.19	252.6
18	Kra	14.21	155.1	161.0	- 5.9	42.86	74.10	31.24	72.9
19	Kas	12.77	147.9	155.0	- 7.1	37.32	66.30	28.93	77.6
20	Leh	9.15	131.8	135.5	- 3.7	27.68	49.10	21.42	77.4
21	Sta	11.94	143.8	162.0	-18.2	34.75	90.00	55.25	159.0
22	Nai	11.59	142.4	142.5	- 0.1	33.73	45.70	11.97	35.5
23	Fuc	10.90	139.6	151.5	-11.9	31.93	56.70	24.72	77.3
24	Spi	12.94	148.7	163.0	-14.3	37.82	81.50	43.68	115.5
25	Wal	10.83	139.3	148.5	- 9.2	31.83	58.20	26.37	82.8

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, daß die Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron während 24 Stunden einem Rhythmus unterliegt, der bei normalgewichtigen Kindern und bei adipoesen deutlich ausgeprägt ist.

Die Normalgewichtigen haben ihren höchsten Wert während dieser Zeitspanne um acht Uhr. Der nächste Wert um zehn Uhr fällt stark ab. Aber dann steigen die Werte über zwölf Uhr und vierzehn Uhr wieder leicht, um über Nachmittag langsam zu den tiefsten Werten zwischen einundzwanzig Uhr und drei Uhr zu gelangen. Um sechs Uhr steigen die Werte wieder an.

Die zehn Durchschnittswerte der Cortisol- und Corticosteronproduktion in Mikrogramm pro Stunde sind bei den adipoesen Kindern durchweg höher als die Vergleichswerte der normalgewichtigen Kinder. Den höchsten Wert findet man um acht Uhr. Dann fallen die Werte über Mittag, Nachmittag langsam und stetig ab, erreichen von einundzwanzig Uhr bis drei Uhr die niedrigsten Werte und steigen um sechs Uhr wieder an.

Die Differenz zwischen den Durchschnittswerten der normalgewichtigen und den der adipoesen Kinder ist um zehn Uhr und acht Uhr am größten. Um sechzehn Uhr und achtzehn Uhr besteht nur mehr ein geringer Unterschied. Besonders auffallend sind die unterschiedlichen Werte um 10 Uhr bei den beiden Gruppen. Während die Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron beim Normalgewichtigen um zehn Uhr niedrig ist, liegt sie beim Adipoesen noch sehr hoch. Es ist der zweithöchste Wert während des Tagesrhythmus. Erst der zwölf Uhr-Wert läßt beim Adipoesen ein Nachlassen der Ausscheidung erkennen.

Um zu untersuchen, ob diese Werte sich statistisch signifikant unterscheiden, wurde der t-Test nach STUDENT (37) sowohl bei der Gesamttagesmenge als auch bei den einzelnen Stundenwerten durchgeführt. Bei der Gesamttagesmenge

der Cortisol- + Corticosteronausscheidung ergab es sich, daß die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Eintreffens der Resultate sehr gering ist ($P = 0,005$). Positiv ausgedrückt besagt das Ergebnis: Der Unterschied zwischen den Gesamttageswerten der Adipoesen und der Normalgewichtigen ist hoch signifikant. Die einzelnen Stundenwerte zeigen folgende Verhältnisse: Die statistische Signifikanz ist um 8 Uhr ($P = 0,20$), 14 Uhr ($P = 0,20$), 16 Uhr ($P = 0,20$), 18 Uhr ($P = 0,28$) und 6 Uhr ($P = 0,15$) nicht sehr deutlich. Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Eintreffens der Resultate um 12 Uhr ($P = 0,025$), 21 Uhr ($P = 0,02$), 24 Uhr ($P = 0,004$) und 3 Uhr ($P = 0,05$) sehr gering. Den hervorragendsten Wert finden wir um 10 Uhr. Ein P von 0,001 zeugt von der sehr hohen statistischen Sicherheit dieser Differenz um zehn Uhr.

Zeichnet man die Werte in Form einer Kurve auf, wobei auf der Ordinate die Werte in Mikrogramm pro Stunde, auf der Abszisse die Zeit (die vierundzwanzig Stunden) aufgetragen sind, so kann man sehr schön erkennen, daß die Durchschnittskurve der normalgewichtigen Kinder in ihrem vierundzwanzigstündigen Verlauf um acht Uhr morgens den höchsten Wert an freiem Cortisol + Corticosteron pro Stunde aufweist. Um zehn Uhr fällt die Kurve rasch ab und steigt wieder leicht an bis vierzehn Uhr. Sodann folgt ein langsamer Abstieg. Ab einundzwanzig Uhr bis drei Uhr früh erreicht diese Kurve ihr tiefstes Niveau. Aus diesem Kurvenverlauf ist unschwer ein Tag-Nacht-Rhythmus herauszulesen.

Die Durchschnittskurve der fünfundzwanzig adipoesen Kinder zeigt während vierundzwanzig Stunden den höchsten Wert an freiem Cortisol + Corticosteron pro Stunde in der Frühe um acht Uhr. Die Kurve fällt dann bis 10 Uhr etwas ab. Eine größere Zäsur in der Ausscheidung des freien Cortisol + Corticosteron findet man im Kurvenverlauf der Adipoesen um zwölf Uhr. Von nun ab senkt sich die Kurve über die Nachmittagswerte, um von einundzwanzig Uhr bis drei

Uhr morgens ihr tiefstes Niveau zu erreichen. Daraus kann man gut einen zirkadianen Rhythmus der Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron im Urin bei den fettsüchtigen Kindern ablesen.

Die Kurven bei den zwei untersuchten Gruppen verlaufen in ihrem zirkadianen Rhythmus fast parallel. Die Adipoesen liegen in ihren Werten durchweg höher als die Normalgewichtigen. Aber der zweite wesentliche Unterschied springt einem beim Betrachten der Kurven in der Phase von acht Uhr bis zwölf Uhr ins Auge. Der zehn Uhr-Wert spielt bei der Beurteilung der Ausscheidung von freiem Cortisol und Corticosteron im Urin normalgewichtiger und adipoeser Kinder eine besondere Rolle.

Die durchschnittliche Tagesausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron im Urin beträgt bei den normalgewichtigen Kindern: 124,37 Mikrogramm und bei den adipoesen Kindern: 171,20 Mikrogramm. Eine Beziehung zu der Tagesurinmenge läßt sich nicht herstellen.

Es erschien mir noch wichtig zu untersuchen, wieviel Prozent an freiem Cortisol + Corticosteron der Gesamtmenge bei den einzelnen Portionen ausgeschieden wurde. Die erhaltenen Zahlen wurden auf Seite 20 zusammengestellt. Auch hier fällt auf, daß die Zahlen der beiden Gruppen wieder um zehn Uhr stark differieren.

Die durchschnittliche Cortisol- + Corticosteronausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht beträgt

bei den normalgewichtigen Kindern	30,60 Mikrogramm/Tag,
" " adipoesen	" 20,84 Mikrogramm/Tag.

Ein adipoeser Proband mit 252,6 % Übergewicht hat bei mir auch die höchste Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron über vierundzwanzig Stunden. Drei weitere Kinder mit über 100 % Übergewicht erzielen ebenso hohe Werte. Eine Regel läßt sich allerdings nicht ableiten, denn einige Kinder mit nur 40 % Übergewicht haben sehr hohe Aus-

scheidungswerte aufzuweisen.

Zwei normalgewichtige Kinder liegen mit 244 Mikrogramm pro Tag und mit 240 Mikrogramm pro Tag in der Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron sehr hoch. Sie treten mit diesen Werten sehr stark aus der Reihe.

Ob und inwieweit das Alter Einfluß auf die Ausscheidung von Cortisol und Corticosteron hat, konnte ich auf Grund meiner Ergebnisse nicht sicher beurteilen.

Unter Auswertung meiner Ergebnisse stelle ich fest:

1. Die Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron im Urin, gemessen mit der Fluoreszenz-Methode nach STAHL und DÖRNER, ist bei adipoesen Kindern gegenüber normalgewichtigen Kindern signifikant erhöht. Dies ist sowohl zu jeder Tageszeit der Fall, wie folglich auch in der Gesamttagesmenge.
2. Die Tagesrhythmik der normalgewichtigen Kinder erreicht den höchsten Wert am Morgen, fällt dann ab, steigert sich aber mittags bis zum frühen Nachmittag noch einmal und geht langsam zu den niedrigen Werten der Nacht über.
3. Die Tagesrhythmik der Adipoesen hat ihren Höhepunkt am Morgen, um dann über Nacht langsam zu den tiefsten Werten der Nacht abzufallen. Es besteht bei beiden Kindergruppen offensichtlich ein Tag-Nacht-Rhythmus.
4. Die vermehrte Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron spricht für eine gesteigerte Aktivität der Nebennierenrinde.

5. Die Sekretionsphase von freiem Cortisol + Corticosteron hält bei den Adipoesen länger an als bei normalgewichtigen Kindern.
6. Es läßt sich keine feste Beziehung zwischen der Cortisolausscheidung im Urin und der Urintagesmenge des Probanden einerseits und dem Alter, dem Körpergewicht des Kindes andererseits feststellen.

D. DISKUSSION

ad 1:

Die Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron im Urin ist bei adipoesen Kindern gegenüber normalgewichtigen Kindern signifikant erhöht.

Verschiedene Autoren haben in ihren Arbeiten die gleichen Aussagen gemacht.

E.G. HUBER (16) untersuchte die Gesamtcorticoide im Harn adipoeser Kinder und kommt zu dem Ergebnis, daß "die Ausscheidung von Gesamtcorticoiden im Harn adipoeser Kinder f das Alter bezogen erhöht sei."

KARL und RAITH (19, 20, 21, 22) zeigen wiederholt bei Erwachsenen, daß die Ausscheidung von freiem Cortisol bei Fettsüchtigen im Vergleich zu Normalpersonen signifikant erhöht sei. Sie arbeiten dabei mit der Methode von PORTER und SILBER. Folgende Werte werden dabei ermittelt:

Ausscheidung bei

Normalpersonen: Cortisol im Mittel 44,7 Mikrogramm/Tag

Fettsüchtigen: Cortisol im Mittel 75,3 Mikrogramm/Tag.

SCHTEINGART, GREGERMAN und COHN (41) berichten: "Die durchschnittliche Cortisolsekretion ist bei fetten Patienten signifikant erhöht gegenüber Normalgewichtigen

24,46 mg über 24 Std. gegen 15,07 mg über 24 Std.

Die durchschnittliche Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin ist bei den dicken Patienten ähnlich wie bei den Normalen, nämlich: 26,57 Mikrogramm pro 24 Std."

ROSNER und SLAUNWHITE (39) teilen als mittlere Ausscheidung von freiem Cortisol im Harn bei normalgewichtigen, gesunden Erwachsenen 63,4 Mikrogramm mit.

Die Arbeitsgruppen um MIGEON (28) und MLYNARYK (29) finden gleichzeitig mit KARL und RAITH, daß die Cortisolproduktion bei Fettsucht erhöht ist.

STAHL und DÖRNER (44) finden bei gesunden Personen im 24-Stunden-Harn $149,5 \pm 39,4$ Mikrogramm Cortisol + Corticosteron.

Mit der Fluoreszenzmethode nach STAHL und DÖRNER finde ich im Durchschnitt bei

normalgewichtigen Kindern	124,37 Mikrogramm/Tag freies Corticosteron + Cortisol
adipoesen Kindern	171,20 Mikrogramm/Tag freies Corticosteron + Cortisol.

Die Verschiedenheit der Ausscheidungsmengen wird ihre Ursache im Unterschied der Methode und dem Altersunterschied der Probanden haben. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß ich Cortisol + Corticosteron zusammen gemessen habe.

Die Messung von freiem Cortisol + Corticosteron im Harn von Kindern im Schulalter nach STAHL und DÖRNER ergibt ziemlich hohe Werte.

Zum Vergleich möchte ich noch anfügen, daß auch die Cortisolmetaboliten im Urin bei Fettsucht erhöht ausgeschieden werden.

B. MIGDALSKA und B. ZAORSKA (26) berichten: "An sieben fettleibigen Knaben und sieben adipoesen Mädchen mit Übergewichten von 45% - 90% ist die Ausscheidung von 17-Hydroxycorticoiden sowie von 17-Ketosteroiden im Harn untersucht worden. Die Ausscheidung der 17-Hydroxycorticoide war bedeutend, der 17-Ketosteroide deutlich jedoch in geringerem Maße erhöht."

Eine Anzahl von Untersuchern beobachtete bei fettsüchtigen Personen eine vermehrte Ausscheidung von 17-ketogenen-

Steroiden (12, 3, 43, 28) und von 17-Hydroxycorticoiden (35, 49) im Harn. Andere beobachteten eine gesteigerte Sekretion von Aldosteron (32, 40) und von Cortisol (22, 29, 18, 41).

ad 2+3:

Die Tagesrhythmik der normalgewichtigen Kinder erreicht den höchsten Wert am Morgen, fällt dann ab, steigert sich aber mittags bis zum frühen Nachmittag noch einmal und geht langsam zu den niedrigen Werten der Nacht über.

Die Tagesrhythmik der Adipoesen hat ihren Höhepunkt am Morgen, um dann über Tag langsam zu den tiefen Werten der Nacht abzufallen. Es besteht bei diesen Kindern offensichtlich ein Tag-Nacht-Rhythmus.

Läuft die beobachtete zirkadiane Rhythmik bei den Kindern parallel der Tagesperiodik von Schlafen und Wachen?

HELLBRÜGGE, LANGE und RUTENFRANZ (15) haben über dieses Thema Untersuchungen angestellt. Sie berichten über Kinder im Schulalter: "Für die Annahme einer endogenen Tagesperiodik sprechen die Ergebnisse unserer Untersuchungen über den Tagesgang der physiologischen Leistungsbereitschaft im Schulalter. So konnten wir am Beispiel der Körpertemperatur, der Pulsfrequenz, des elektrischen Hautwiderstandes, des Blutdrucks und am Verhalten des Blutzuckers zeigen, daß alle diese Funktionen am Vormittag in den Stunden von etwa acht Uhr bis mittags zwölf Uhr einen Anstieg, in der Mittagszeit etwa in der Zeit von dreizehn Uhr bis sechzehn Uhr einen Abfall, in den späteren Nachmittagsstunden von siebzehn bis neunzehn Uhr einen erneuten, allerdings geringen Anstieg und in der Nacht eine deutliche Verminderung erfahren. Diese Ergebnisse stimmen überein mit tageszeitlichen Verschiebungen psychischer Prozesse im Schulalter. Der gleichartige Tagesgang so verschiedener physischer und psychischer Funktionen und die hohe Übereinstimmung mit dem

Verhalten von Wachen und Schlafen im Verlauf eines Tages im Schulalter rechtfertigen die Schlußfolgerung, daß diese tageszeitlichen Änderungen im wesentlichen Ausdruck einer endogenen Gesetzmäßigkeit sind."

Dieser endogenen, tagesperiodischen Gesetzmäßigkeit paßt sich auch die zirkadiane Rhythmik der Cortisol- und Corticosteronausscheidung gut an.

PFEIFFER (34) spricht von der "inneren Uhr" der Cortisolsekretion, wenn er bei der Sekretion von ACTH und Cortisol einen charakteristischen vierundzwanzig Stunden-Rhythmus beobachtet, mit höchstem Anstieg beider Hormone in den frühen Morgenstunden und Tiefpunkten um Mitternacht.

Eine Blutuntersuchung bei normalgewichtigen Erwachsenen stellten PEKKARINEN, RAURAMO und THOMASSON (33) an: "Die freien und ungebundenen 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma sind morgens höher, abends niedriger. Woraus der Rhythmus wieder zu erkennen ist."

LAIDLAW und Mitarbeiter (25) berichten: "Die tägliche Variation der 17-Hydroxycorticoide im Urin wurde bei fünfundsiebzig normalen Menschen an einem oder mehreren Tagen geprüft. Die Kurve ist immer charakterisiert in einem höheren Niveau der Ausscheidung zwischen sieben Uhr früh und sieben Uhr abends als während der nächtlichen Periode."

A. STANKAKOVA (46) zeigt bei zehn normalen Frauen eine diurnale Variation von Cortisol und Cortisol- und Corticosteronmetaboliten im Harn, deren Maximum in der Zeit von sechs Uhr bis zehn Uhr, das Minimum in den Nachtstunden liegt.

KARL und RATH (20) stellen fest: "Fettsüchtige haben eine leicht vermehrte Tagesproduktion von Cortisol, wobei im Gegensatz zu Normalen das Maximum der Sekretion in den Abendstunden liegt. Es ist also auch der Tages-

rhythmus der Cortisolproduktion verändert."

Diese Ergebnisse gründen sich auf Untersuchungen im Blutplasma.

9 Uhr 11,4 Mikrogramm; 13 Uhr 12,9 Mikrogramm;
17 Uhr 10,8 Mikrogramm; 21 Uhr 14,5 Mikrogramm
pro 100 ml Plasma.

Meine Ergebnisse zeigen hingegen ein langsames Absinken des freien Cortisols + Corticosterons im Urin von acht Uhr morgens bis einundzwanzig Uhr abends. In der Literatur finden meine Beobachtungen teils Bestätigung, teils stehen sie im Widerspruch.

Die Diskrepanz der Aussagen zwischen KARL und meinen Beobachtungen kann natürlich eine Erklärung darin finden, daß KARL im Blut die Sekretion mißt, während ich die Ausscheidung im Urin messe. Die Reaktion der vermehrten Cortisolsekretion findet ihren Niederschlag in der Ausscheidung im Harn erst später.

ad 4:

Die vermehrte Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron läßt Rückschlüsse auf eine gesteigerte Tätigkeit der Nebennierenrinde zu.

Viele Autoren kommen zu diesem Schluß.

KARL (20) schreibt: "Die vermehrte Ausscheidung von unverestertem Cortisol bei Adiposen spricht für eine gesteigerte Cortisolproduktion der Nebennierenrinde. Durch die Messung der Sekretion wie der Ausscheidung von Cortisol läßt sich der Tagesdurchschnitt der Cortisolproduktion der Nebennierenrinde erkennen."

Ein Ansteigen der NNR-Aktivität folgern aus ihren Untersuchungen auch SCHTEINGART (41), MLYNARYK (29), MIGEON (28), GARY, COHEN, SIMKIN, POISNIK, SZENAS, OLIVI, DE SALCEDO und Mitarbeiter (12, 3, 43, 35, 49, 32; 40).

Beim Betrachten meiner Kurven kann man sehr schön die ge-

steigerte Aktivität der Nebennierenrinde bei den Adipoesen gegenüber den Normalgewichtigen herauslesen.

Ein Blick in die Physiologie läßt die Zusammenhänge zwischen Fettsucht und NNR-Aktivität gut verstehen.

Die physiologische Funktion von Cortisol im Stoffwechsel besteht bekanntlich in einer gesteigerten Umwandlung von Eiweiß in Kohlehydrate sowie in einer Verminderung der Kohlehydratverbrennungen. Auf Grund dieser Stoffwechselwirkung des Hormons ist es denkbar, daß eine vermehrte Cortisolsekretion durch eine Störung des hormonellen Gleichgewichts über Veränderungen des intermediären Stoffwechsels auch zu einem gesteigerten Nahrungsdrang, zu einer Überernährung und damit zur Fettsucht führt (SCHWIEGK) (42).

ad 5:

Die hohe Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron hält bei den Adipoesen länger an als bei den normalgewichtigen Kindern.

Während die vorangegangenen Diskussionspunkte in zahlreicher Literatur beschrieben und von mir durch eine neue Methode bestätigt wurden, kann ich die nun zu diskutierende Beobachtung nicht mit Literaturstellen belegen.

Betrachtet man den Verlauf der beiden Kurven, so ist zu erkennen, daß die Kurven über die vierundzwanzig Stunden nahezu parallel verlaufen. Die Kurve der Adipoesen zeigt höhere Werte, die der Normalgewichtigen niedrigere Werte. Wir haben bei den beiden untersuchten Gruppen von 21.00 Uhr bis 3.00 Uhr eine Ruhepause in der Cortisol- + Corticosteronausscheidung. Von 6.00 Uhr bis 8.00 Uhr finden wir bei beiden einen steilen Anstieg mit den höchsten Werten des Tages um 8.00 Uhr. Doch in den nächsten Stunden verhalten sich die Kurven der beiden Gruppen wesentlich verschieden. Während bei den normalgewichtigen Kindern die Ausscheidung von Cortisol + Corticosteron um 10.00 Uhr rasch

absinkt und nur noch um 12 Uhr leicht ansteigt, um über die Nachmittagsstunden zu den tiefen Werten der Nacht abzufallen, zeigt sich bei den adipoesen Kindern ein anderes Verhalten. Die Cortisol- + Corticosteronausscheidung liegt um 10 Uhr noch auf einem hohen Niveau. Erst um 12 Uhr sinkt der Wert stark ab, um ebenso wie die andere Kurve über Nachmittag gegen Abend langsam abzufallen. Daraus ist zu ersehen, daß die Sekretionsphase der Nebennierenrinde bei fettsüchtigen Kindern im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern verlängert ist.

Bei der statistischen Auswertung wurden die 10 Uhr-Werte der 25 adipoesen Kinder mit denen der 25 Normalgewichtigen verglichen. Der t-Test nach STUDENT ergab einen Wert von $P = 0,001$. Die 10 Uhr-Werte der zwei Gruppen sind also voneinander statistisch hoch signifikant unterschiedlich.

Um meine Behauptung der verlängerten Ausscheidung weiter zu untermauern, verweise ich auf Seite 20. Hier wurde untersucht, wieviel Prozent an freiem Cortisol + Corticosteron der Gesamttagesmenge bei den einzelnen Portionen ausgeschieden wurden. Auch hier verlaufen die erhaltenen Werte der beiden Gruppen von 24 Uhr bis 8 Uhr und von 14 Uhr bis 24 Uhr nahezu parallel. Die großen Abweichungen sehen wir wieder um 10 Uhr. Die normalgewichtigen Kinder scheiden in der Zeit von 8 Uhr bis 10 Uhr zehn Prozent der Gesamtmenge an Cortisol + Corticosteron pro Tag aus. Der Anteil an der Gesamttagesmenge beträgt dagegen bei den adipoesen Kindern sechzehn Prozent. Diese große Differenz spricht auch für die Annahme der verlängerten Sekretionsphase.

So kann ich aufgrund meiner Beobachtungen feststellen, daß bei adipoesen Kindern nicht nur die Sekretion von freiem Cortisol + Corticosteron erhöht ist, sondern daß auch die Sekretionsphase gegenüber normalgewichtigen Kindern verlängert ist.

Während die Beobachtung von KARL und RAITH einer erhöhten Cortisolsekretionsrate bei Adipoesen noch eine alleinige Veränderung im Reglerkreis Hypophyse - Nebennierenrinde zuläßt, weist die hier gezeigte zeitliche Verlängerung der Sekretionsphase eindeutig auf eine dienzepale Regulationsstörung hin.

ad 6:

Es läßt sich keine feste Beziehung zwischen der Cortisolausscheidung im Urin und der Urintagesmenge des Probanden, einerseits und dem Alter oder dem Körpergewicht des Kindes andererseits feststellen.

MIYNARY (29) berichtet, daß die Cortisolproduktion bezüglich der Körperoberfläche bei Adipositas höher als normalerweise liegt. Diese Ergebnisse stimmen mit MIGEON (27) überein. Dieselben Autoren folgern, daß das Körpergewicht in sehr hohem Maße mit der Cortisolproduktion korreliert sein muß.

SCHTEINGART (41) konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Ansteigen der NNR-Aktivität und weder dem absoluten Körpergewicht noch dem Grad des Übergewichts aufzeigen.

KARL und RAITH (22) fanden bei Normalgewichtigen und Adipoesen pro Kilogramm Körpergewicht im Mittel die gleiche Cortisolsekretion. Sie stellen zwischen der Sekretion von Cortisol und dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche eine signifikante Korrelation fest:

"Beim Corticosteron liegen die Verhältnisse so: Fettsüchtige sezernieren im Mittel die gleiche Menge Corticosteron pro Tag wie Gesunde mit normalem Körpergewicht. Zwischen der Corticosteronsekretion und dem Körpergewicht besteht kein Zusammenhang."

Meine Ergebnisse zeigen, daß die durchschnittliche Cortisol- + Corticosteronausscheidung pro Kilogramm Körperge-

wicht bei den Adipoesen etwas niedriger liegt als bei den Normalgewichtigen, nämlich

Adipose	20,84 Mikrogramm/Tag, kg Körpergewicht
Normalgewichtige	30,60 Mikrogramm/Tag, kg Körpergewicht.

Ich möchte anhand dieser Daten keine Rückschlüsse erzwingen, da mir die Verhältnisse nicht klar genug erscheinen. Leider ist es mir aufgrund technischer Mängel nicht möglich gewesen, für diesen Fall eine Methode auszunützen, die erst vor kurzer Zeit von OBERHAUSEN, BURMEISTER und HUYCKE (31) veröffentlicht wurde.

Diese Gruppe beschreibt in einer Arbeit die Bestimmung des gesamten Kaliumgehaltes des Körpers mit dem Ganzkörperzähler. Die Beziehung zwischen Kalium und Körpergewicht entspricht jener zwischen Zellmasse und Körpergewicht. Daher kann der Kaliumwert zur Berechnung der Zellmasse herangezogen werden.

1 kg Zellmasse entspricht 92,5 mEq Kalium!

Diese Beziehung ist für den Einzelfall verbindlich, so daß man im Individuum die Zellmasse aus dem Kaliumbestand ermitteln kann. Sie gilt für beide Geschlechter und ist von Ansatzstörungen (Fett- und Magersucht) unabhängig.

Diese Methode wäre sehr gut geeignet und wird in Zukunft notwendig sein, um nähere Zusammenhänge zwischen Zellmasse und Cortisolausscheidung aufzuzeigen.

Auch JAKOBSON und SELTZER (18) heben in einer Veröffentlichung die Bedeutung der charakteristischen Körpereigenschaften bei Fettsüchtigen hervor. Man muß unter den verschiedenen Arten der Adipositas genau unterscheiden! Ihr Kriterium ist die "lean-body-mass", was der oben genannten Zellmasse entsprechen dürfte.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei fünfundzwanzig normalgewichtigen und fünfundzwanzig adipoesen Kindern wurde ein Tagesurin in zehn Einzelportionen gesammelt und darin das freie Cortisol + Corticosteron gemessen. Die Messungen wurden nach der von STAHL und DÖRNER (44, 45) beschriebenen Fluoreszenzmethode vorgenommen.

Dabei konnte gezeigt werden, daß bei beiden Gruppen ein charakteristischer Tagesrhythmus der Cortisol + Corticosteronsekretion vorliegt, der ein hohes Niveau am Morgen, einen Abfall über Tag und ein tiefes Niveau in der Nacht aufweist.

Die Werte der Adipoesen liegen durchweg höher als die Vergleichswerte der Normalgewichtigen.

Außerdem sind die durch die Fluoreszenzmessung erhaltenen Durchschnittswerte wesentlich höher gelegen als entsprechende Werte in der Literatur.

Die Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron hält bei den Adipoesen länger an im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern.

Die vermehrte Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron spricht für eine gesteigerte Aktivität der Nebennierenrinde.

Während die Beobachtung einer erhöhten Cortisolsekretionsrate bei Adipoesen noch eine alleinige Veränderung im Reglerkreis Hypophyse - Nebennierenrinde zuläßt, weist die hier gezeigte zeitliche Verlängerung der Sekretionsphase eindeutig auf eine dienzepale Regulationsstörung hin.

Ein Zusammenhang der Ausscheidung von freiem Cortisol + Corticosteron mit dem Alter, der Größe, dem Körpergewicht oder der Urinmenge pro Tag des Probanden konnte nicht aufgezeigt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AYRES P.J., O. GARROD, S.A. SIMPSON and J.F. TAIT
A method for the determination of aldosterone, cortisol and corticosterone on biological extracts, particularly applied to human urine.
Biochem. J. 65, 639 (1957)
- 2 BEISEL, COS, HORTON CHAO, FORSHAM
Physiology of urinary cortisol excretion.
Jr. end. and metabol. 24, 887 (1964)
- 3 COHEN H., M.B., M.R.C.P.
17-Ketogenic steroid excretion in obese children before and after weight reduction.
Brit. med. J. 1, 686 (1958)
- 4 COPE C.L. and B. HURLOCK
The estimation of some adrenocortical products in urine.
Mem. Soc. Endocr. 2,25 (1953)
- 5 COPE C.L. and B. HURLOCK
Some aspects of adrenal cortical metabolism.
Cli. Sci. 13, 69 (1954)
- 6 COPE C.L. and E.G. BLACK
The reliability of some adrenal function tests.
Brit. med. J. 2, 1117 (1959)
- 7 COPE C.L. and R. J. HARRISON
Effect of 9 α -fluorohydrocortisone on adrenal hyperfunction in Cushing's syndrome.
Brit. med. J. 457 (1955)

- 8 De COURCY, C.V., J.E. BUSH, C.H. GRAY and J.B. LUNNON
A chromatographie investigation of
 Δ^4 -3-keto-steroids and α -ketolicsteroids
in human urine.
J. Endocr. 9, 401 (1953)
- 9 ENGEL E., M. HELMREICH, J. HERTOEGHE, R. BARTH
zitiert bei: BIERICH: Endocrinology 37, 25
(1959)
Sem. Hop. Paris 31, 70 (1955)
- 10 GERDES H., W. STAIB
Eine einfache spezifische Methode zur
fluorometrischen Bestimmung von freiem
Cortisol nach dünn-schicht-chromatographi-
scher Isolierung aus Harn.
Klinische Wochenschrift 13, 744 (1965)
- 11 GLICK O., von REDLICH, S. LEVINE
Fluorometric determination of corti-
costerone and cortisol in 0,02 - 0,05 milli-
liters of plasma or submilligram samples
of adrenal tissue.
Endocrinology 74, 653 (1964)
- 12 GRAY C.H., J.B. LUNNON, M.H. POND, S.L. SIMPSON
Steroid studies in normal and adipose
children.
J. clin. endocr. 16, 473 (1956)
- 13 HAUS E. und HALBERG F.
Der zirkadiane Adrenalzyklus und seine
Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft
der Nebennierenrinde.
Pathol. Institut der Universität von
Minnesota Minneapolis, Minn. und dem
Cambridge State Hosp. Cambridge, Minn.
USA
- 14 HEDNER PAUO
Adrenocortical activity studied by deter-
mining plasma corticosteroids.
Acta endocrinologica Suppl. 86 (1963)

- 15 HELLBRÜGGE Th., J. LANGE, J. RUTENFRANZ
Schlafen und Wachen in der kindlichen
Entwicklung.
Archiv für Kinderheilkunde, Beiheft 39
(1959)
- 16 HUBER F.G.
Die kindliche Fettsucht.
M.M.W. 35, 1677 (1965)
- 17 HÜBNER und STAIB
Buch: Biochemie der NNR-Hormone.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
- 18 JAKOBSON G., SELTZER
Importance of Body characteristics in the
excretion of 17-ketosteroids and 17-
ketogenic-steroids in obesity.
New England Journal of Medicine 271, 651
(1964)
- 19 KARL H.J., RAITH L.
Cortisolsekretion und Cortisolabbaupro-
dukte im Urin bei Fettsüchtigen im Ver-
gleich zu Normalpersonen.
Kli. Wo. 39, 702 (1961)
- 20 KARL H.J.
Untersuchungen über Sekretion, Blut-
spiegel und Ausscheidung von Cortisol
bei Fettsüchtigen.
Ges. f. Innere Medizin 68, 296 (1962)
- 21 KARL H.J., RAITH L.
Die Corticosteronsekretion beim Menschen.
1. Mitteilung.
Kli. Wo. 16, 863 (1965)
- 22 KARL H.J., RAITH L.
Die Corticosteronsekretion beim Menschen.
2. Mitteilung.
Kli. Wo. 16, 867 (1965)
- 23 KELLER W., WISKOTT A.
Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)

- 24 LABHART A.
Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
- 25 LAIDLAW J.G., DALTON JENKINS, W.J. REDDY, T. JAKESOM,
Boston, Mass.
The diurnal variation in Adrenocortical
sekretion.
J. of clinic. Investig. 33, 950 (1954)
- 26 MIGDALSKA B., ZAORSKA P.
Adrenal cortex efficiency in obese.
Pol. Tyg. Lek. 17, 1542 (1962)
- 27 MIGEON C.J., SANDBERG A., DECKERTT, SMITH, PAUL,
SAMUELS
Metabolism of 4 - C^{14} - cortisol in man:
body distribution and rates of conjugation.
J. clin. endocr. and metabol. 16, 1137
(1956)
- 28 MIGEON C.J., ORVILLE C., GREEN, ECKERT
Study of Adrenocortical funktion in obe-
sity.
Metabolism Vol 12, 718 (1963)
- 29 MLYNARYK, GILLIES, MURPHY, PATTEE
Cortisol produktion rates in obesity.
J. Clin. Endocr. 22, 587 (1962)
- 30 De MOOR P., O. STEENO, M. RASKIN, A. HENDIKX
Fluorometric determination of free
plasma 11 - Hydroxycorticoids in man.
Acta endocrinologica 33, 297 (1960)
- 31 OBERHAUSEN E., W. BURMEISTER, F.J. HUYCKE
Das Wachstum des Kaliumbestandes im Men-
schen gemessen mit dem Ganzkörperzähler.
Ann. paediatr. 205, 381 (1965)
- 32 OLIVI O., RAMENGHI U., D. COPPINI, M. MONTRESI,
A. SPADA
The urinary excretion of aldosterone in
infantile essential obesity.
Minerva med. 48, 2543 (1957)

- 33 PEKKARINEN A., L. RAURAMO, B. THOMASSON
On free and conjugates 17 - hydroxycorticosteroids and its diurnal rhythm in plasma during normal and toxemic pregnancy.
Acta endocrin. 75 (1963)
- 34 PFEIFFER E.F.
Steroidtherapie der inneren Medizin.
Therapiewoche 16, 720 (1964)
- 35 POISNICK, DI RAIMONDO
Adrenocortical function in obese women.
J. clin. endocr. 16, 957 (1956)
- 36 REICHSTEIN T., C.W. SHOPPEE
Beobachtung einer Fluoreszenz bei Cortisol und Corticosteron.
Vitam. und Hormone 1, 345 (1943)
- 37 RICHTERICH R.
Klinische Chemie.
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt a.M. (1965)
- 38 ROSNER, COS, E. BIGLIERI, S. HAME, H. FORSHAM
Determination of urinary unconjugated cortisol by glass fiber chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. clin. Endocrin. 23, 820 (1963)
- 39 ROSNER, W. SLANNWHITE jr., N. LOCKIE, N. BACK, A. SANDBERG
Inactivity in vivo of transcortin-bound cortisol.
Science 135, 1062 (1962)
- 40 De SALCEDO
Study of the urinary excretion of aldosterone and catecholamines in the syndrome of plethoric obesity.
Rev. clin. espan. 78, 24 (1960)

- 41 SCHTEINGART D., R. GREGERMAN, J. CONN

A comparsion of the characteristics of increased adrenocortical funktion in obesity and in Cushing's syndrome.

Metabolism 12, 484 (1963)

- 42 SCHWIEGK H.

zitiert bei: KARL H.J.

Ges. f. Inn. Med. 68, 296 (1962)

- 43 SIMKIN B.

Urinary 17 - ketosteroids and 17 - ketogenic steroids in obese patients.

New England J-med. 264, 974 (1961)

- 44 STAHL F., DÖRNER G.

Eine einfache fluorometrische Methode zur Routinebestimmung von freiem Cortisol und Corticosteron im Harn.

Acta biol.med.germ. Band 12, Heft 5 (1964)

- 45 STAHL F., DÖRNER G.

Spezifitätserhöhung einer einfachen fluorometrischen Bestimmungsmethode für freies Cortisol und Corticosteron.

Acta biol.med.germ. Band 13, 424 (1964)

- 46 STANKAKOVA A.

Die diurnale Variation der Cortisol- und Corticosteronmetaboliten bei Gesunden und Leberkranken.

Endokrinologie 44, 49 (1963)

- 47 STEERNBERG, THOMASSON

Fluorometric determination of corticosteroids in human blood: Comparsion of results with the Silber-Porter method.

Jr. clin. endocr. and metabol. 24, 875 (1964)

- 48 SWEAT M.L.

Sulfuric acid induced fluoreszenze of corticosteroids.

Analyt. Chem. 26, 772 (1954)

- 49 SZENAS P., C.J. PATTEE
Studies of adrenocortical function in obesity.
J. clin. Endocr. 19, 344 (1959)
- 50 TOUCHSTONE J.L., H. BULASCHENKO, E. RICHARDSON,
F. DOHAN
The excretion of tetrahydro-S. in normal
and pathological urine.
J. clin. Endocr. 17, 250 (1957)
- 51 VERMENLEN A., J. BEEKAERT
Etude chromatographique de quelque corticoids urinaires chez les malades atteints de polyarthrite chronique évolutive avant et pendant le traitement à la cortisone.
Ann. Endocr. (Paris) 15, 934 (1954)
- 52 WALLACE E.Z., N. CHRISTY, J. JAILER
Clinical application of the simplified Silber-Porter method for determining plasma 17 - hydroxycorticosteroids.
J. clin. Endocr. and Metabol. 15, 1073 (1955)

Herrn Professor Dr. A. WISKOTT danke ich für die Übernahme des Korreferats und die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit.

Herrn Privatdozent Dr. D. KNORR bin ich für die Überlassung des Themas, die wertvolle Unterstützung, die ich jederzeit in Anspruch nehmen durfte, und für die Korrektur der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Bei Stationsschwester Sr. Marvigis EDER und den anderen Schwestern im Hauner'schen Kinderhospital, in der pädiatrischen Universitäts-Poliklinik und im Schwabinger Kinderkrankenhaus konnte ich trotz der mühevollen Art und Weise des Urinsammelns auf zuverlässige Ergebnisse vertrauen. Auch ihnen möchte ich meinen Dank aussprechen.

Bei Frau B. BLIESCH, med.techn. Assistentin, und Fräulein MUSSHART, med.techn. Assistentin, bedanke ich mich für die gute Einführung in die Laborarbeit und die Hilfen, die ich dort erfahren konnte.

Die Auswertung der Meßdaten erfolgte mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Gert CLEMENT, cand.phys., auf einer Telefunken-Rechenanlage TR 4 des Rechenzentrums der Bayrischen Akademie der Wissenschaften.

Lebenslauf

Am 4. Juni 1938 wurde ich, Hermann Joseph Lauter, als fünftes Kind des Herrn Syndikus Dr. oec. publ. Andreas Lauter und seiner Ehefrau Luise, geb. Gross, in Augsburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und der höheren Schule legte ich am 15. Juli 1959 am humanistischen Gymnasium St. Stephan in Augsburg die Reifeprüfung ab.

Anschließend wurde ich für 12 Monate zur Bundeswehr eingezogen.

Meine Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität in München für das Studium der Medizin erfolgte am 25. Oktober 1960. Während der Studienzeit über 12 Semester wechselte ich die Universität nicht, Zwei Semester nach Beginn des Studiums legte ich am 23. Oktober 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich nach 6 vorklinischen Semestern am 23. Oktober 1963.

Im Frühjahr 1965 überließ mir Herr Priv.Do. Dr. D.Knorr, Oberarzt an der Kinderklinik der Universität im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München, freundlicherweise ein Thema für eine experimentelle Arbeit zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde. Die Dissertation wurde im November 1966 von der Medizinischen Fakultät angenommen. Nach sechs klinischen Semestern meldete ich mich für Herbst 1966 zum medizinischen Staatsexamen. Am 13. Dezember 1966 habe ich vor dem Ausschuss für die ärztlichen Prüfungen in München die ärztliche Prüfung bestanden.

Der 20. Dezember 1966 wurde mir als Promotionstermin zugeteilt. Mit dem bestandenen Rigorosum finden meine Universitätsstudien ihren Abschluß.

München, im Dezember 1966

